



①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 196 54 746 A 1**

⑤① Int. Cl.⁶:
A 61 K 33/14
A 61 K 33/10
A 61 K 31/19
A 61 M 1/14

②① Aktenzeichen: 196 54 746.6
②② Anmeldetag: 30. 12. 96
④③ Offenlegungstag: 2. 7. 98

DE 196 54 746 A 1

⑦① Anmelder:
Sodemann, Klaus, Dr.med., 77933 Lahr, DE

⑦④ Vertreter:
Mitscherlich & Partner, Patent- und Rechtsanwälte,
80331 München

⑦② Erfinder:
Erfinder wird später genannt werden

⑤⑥ Entgegenhaltungen:
DE 41 25 819 A1
DE 41 14 908 A1
New England Journal of Medicine 308 (1983)
S.258-263;

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Dialyselösung

⑤⑦ Die Erfindung beschreibt eine neue Ca- und Mg-freie Dialyselösung, die zur Gerinnungshemmung Citrat enthält, und bei der der Gehalt an Natriumhydrogencarbonat 32 mMol/l nicht übersteigt. Ein Teil der Dialyselösung wird bei Durchführung der Dialyse dem Blut vor Eintritt in die Dialysezelle zugesetzt. Eine Vorrichtung, bei der die von dem Patienten kommende Leitung und die Zuführleitung der Dialyselösung zur Dialysezelle verbunden sind, ermöglicht die Durchführung des Verfahrens.

DE 196 54 746 A 1

Die Erfindung betrifft eine neue Dialyselösung zur Verwendung bei der Hämodiafiltrationsbehandlung und bezieht sich insbesondere auf eine calciumfreie citrathaltige Dialyselösung, die nach Sterilfiltration auch als Substitutionslösung eingesetzt wird, Konzentrate zu deren Herstellung und eine Vorrichtung zu deren Anwendung. Die Erfindung betrifft weiterhin ein neues Verfahren unter Verwendung der Dialyselösung.

Bei der Hämodialysebehandlung stellt die Notwendigkeit der Gerinnungshemmung unverändert ein kritisches Problem dar. Die bisher eingesetzten, gerinnungshemmenden Substanzen, wie unfractioniertes Heparin, niedermolekulares Heparin oder auch neuerdings synthetisch hergestelltes Hirudin weisen bei ihrer Anwendung grundsätzlich Einflüsse auf die Gerinnungssituation des menschlichen Organismus auf. Die Blutungsgefährdung durch all diese Verfahren ist trotz zahlreicher Anstrengungen bislang noch nicht befriedigend gelöst.

Zur lokalen Gerinnungshemmung im extrakorporalen Kreislauf wird gemäß einer Veröffentlichung von Pinnick et al. (New England Journal of Medicine 308 (1983), 258-263) Trinatrium-Citrat eingesetzt. Der Einsatz dieses Verfahrens ist jedoch experimentiell, da die technischen Voraussetzungen für einen routinemäßigen Einsatz bisher nicht vorhanden sind. Das Verfahren hat sich zwar dahingehend vorteilhaft erwiesen, daß keine Einflüsse auf die allgemeine Gerinnungssituation des Patienten auftreten, konnte sich aber aufgrund des Fehlens von entsprechend zubereiteten Lösungen als Routineverfahren nicht etablieren.

Die DE-OS 41 14 908.4 beschreibt eine Dialyselösung, deren wesentlicher Vorteil darin liegt, daß dem Blut mittels Diffusion über die Membran des Filters aus einer citrathaltigen Dialyselösung Citrationen zugeführt werden. Nachteilig bei diesem Verfahren ist jedoch, daß die Gerinnungshemmung erst im Dialysefilter selbst einsetzt und der Schlauchabschnitt zwischen der Entnahmenadel des Blutes (sog. "arterielle Nadel") und dem Eintritt in den Filter noch keine Gerinnungshemmung aufweist. Diese Vorgehensweise hat auch den Nachteil, daß zur wirksamen Gerinnungshemmung im extrakorporalen System teilweise unerwünscht hohe Citratkonzentrationen erforderlich sind.

Der vorliegenden Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, die vorstehend beschriebenen Nachteile der bisherigen Verfahren zu beheben.

Diese Aufgabe wird mit einer Dialyselösung gelöst, die einen reduzierten Gehalt an Hydrogencarbonat aufweist und dem Blut noch vor Eintritt in die Dialyse-Filtereinheit zugeetzt wird.

Gemäß einer Ausführungsform betrifft die Erfindung eine Dialyselösung zur Verwendung bei der Dialysebehandlung mit künstlichen Nieren, welche im wesentlichen calcium- und magnesiumfrei ist und Citrat- sowie Natriumionen enthält, wobei die Menge an Hydrogencarbonat in der Lösung 32 mMol/l nicht überschreitet.

Gemäß einer weiteren Ausführungsform wird ein Verfahren zur extrakorporalen Behandlung einer Blutprobe geliefert, bei der der Blutprobe noch vor Erreichen des Dialysefilters die erfindungsgemäße Dialyselösung in physiologisch verträglichen Mengen zugesetzt wird.

Gemäß noch einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung eine Vorrichtung zur Durchführung des Verfahrens, bei dem die zuführenden Leitungen für Blut und Dialyselösung zur Dialysezelle derart verbunden sind, daß die Dialyselösung dem Blut noch vor Erreichen der Dialysezelle zugeführt wird.

Die anliegende Figur zeigt eine schematische Darstellung

der Arbeitsweise des erfindungsgemäßen Verfahrens. Blut wird über Leitung (1) dem Dialysefilter (2) zugeführt und gelangt nach Behandlung im Filter (4) über Leitung (3) wieder zum Ausgangsort zurück. Der Stromfluß des Blutes wird über eine Pumpenvorrichtung (5) reguliert. Die erfindungsgemäße Dialyselösung (13) gelangt über die zuführende Leitung (6) zu dem Dialysefilter (2) und durch die abgehende Leitung (7) wieder aus dem Filter heraus. Ein Teil der Dialyselösung wird mittels Leitung (8) aus der zuführenden Leitung (6) entnommen und der Leitung (1) vor der Filtereinheit (2) zugesetzt. Die Menge an abgeführter Dialyselösung kann durch eine Pumpenvorrichtung (9) reguliert werden. Über Leitung (10) werden dem zum Ausgangspunkt zurückströmenden Blut Ca- und Mg-Ionen zugesetzt, deren Strömungsmenge durch eine Pumpenvorrichtung (12) reguliert werden kann.

Die in der erfindungsgemäßen Lösung befindliche Menge an Citrat beträgt zwischen etwa 1-15 mMol/l, vorzugsweise zwischen etwa 5 bis 13 mMol/l. Am meisten bevorzugt beträgt die Menge an Citrationen 6 mMol/l.

Die Menge an Natriumionen beträgt im allgemeinen zwischen 130 und 165 mMol/l, wobei eine Menge von 133-145 mMol/l bevorzugt ist. Die Menge an Natriumionen, die sich am geeignetsten erwiesen hat, beträgt 138 mMol/l.

Die in der erfindungsgemäßen Dialyselösung enthaltene Menge an Hydrogencarbonat darf erfindungsgemäß 32 mMol nicht überschreiten, da andernfalls mit einer metabolischen Alkalose zu rechnen ist.

Der pH-Wert der einzusetzenden Lösung liegt gewöhnlich im physiologischen Bereich, wobei sich ein schwach saurer Bereich im Bereich von 4,8-7,5 als zweckmäßig erwiesen hat. Bevorzugt ist ein Bereich von 6,5-7,1, am meisten bevorzugt ist ein pH-Wert von 6,8.

Der pH-Wert der Lösungen kann vom Fachmann anhand seines allgemeinen Fachwissens und unter Berücksichtigung der jeweiligen Patientendaten entsprechend eingestellt werden. Zur Einstellung des pH-Wertes hat es sich zweckmäßig erwiesen Trinatriumcitrat und Zitronensäure entsprechend zu kombinieren, so daß beispielsweise bei einer Konzentration von 5 mMol/l Trinatriumcitrat 1 mMol/l Zitronensäure hinzugefügt wird.

Die Osmolarität der eingesetzten Verdünnung ist nicht besonders beschränkt, mit der Maßgabe, daß sie physiologisch verträglich ist. Die Osmolarität liegt vorzugsweise im Bereich von ca. 260 mOsm/l-330 mOsm/l, und kann vom behandelnden Arzt gegebenenfalls auf die Bedürfnisse des jeweiligen Patienten abgestimmt werden. Die bevorzugte Osmolarität liegt zwischen 280-300 mOsm/l. Die Osmolarität wird bevorzugt durch Glucose eingestellt, wobei jedoch auch andere im Stand der Technik bekannte Mittel, wie beispielsweise Aminosäuren, verwendet werden können. Glucose ist besonders geeignet, da sie gut metabolisch abbaubar und zudem kostengünstig ist. Darüber hinaus kann der Effekt auf den jeweiligen Patienten einfach durch Blutzuckermessungen bestimmt werden.

Die erfindungsgemäße Dialyselösung kann zudem als Konzentrat vorliegen, um beispielsweise den Transport zu erleichtern und kann bei Bedarf direkt am Gerät mit einer entsprechenden Lösung verdünnt werden.

Dabei kann durch die jeweils gewählte Verdünnung die für den jeweilig zu behandelnden Patienten gewünschte Konzentration, der pH-Wert, sowie die jeweilige Osmolarität der Einsatzlösung direkt an der Vorrichtung eingestellt werden.

Es hat sich nun gezeigt, daß der Gerinnungsnegung des Blutes durch Hämokonzentration im Filter und durch die große Oberfläche des Filters einerseits durch das Aufschwimmen des Blutes vor Erreichen der Filtereinheit und

gleichzeitig durch Zufuhr von steigenden Citratmengen im Filter erfolgreich begegnet werden kann. Zusätzlich zeigt sich, daß ein verstärkter konvektiver Stofftransport im Filter stattfindet, was überraschenderweise, im Vergleich zur herkömmlichen Hämodialyse, eine verbesserte Reinigungswirkung für größere Moleküle ergibt.

Dabei sind auch geringere Citratmengen verwendbar. Dies ist insbesondere bei Patienten von Vorteil, bei denen aufgrund einer Lebererkrankung der Citrat-Stoffwechsel gestört ist, so daß deren Verstoffwechselkapazität von Citrat durch Wahl äußerst geringer Citratmengen in der Dialyselösung nicht überschritten werden muß.

Die geringen Citratmengen führen auch dazu, daß der bei einem Dialysepatienten bereits gestörte Säure-Base-Haushalt nicht weiter nachteilig beeinflusst wird. Durch die Kombination von Citrat mit den angegebenen geringen Mengen an Hydrogencarbonat wird vielmehr eine vorteilhafte Abpufferung des gestörten Säure-Base-Gleichgewichts des Blutes eines Dialysepatienten bewirkt.

Durch die erfindungsgemäße Lösung ist es darüber hinaus auch möglich geworden, in der Dialyselösung vollständig auf die Verwendung von Acetat zu verzichten, das bei der Hydrogencarbonat-Dialyse in einer Konzentration von 3 mMol/l eingesetzt werden mußte. Die Essigsäure kann in dem erfindungsgemäßen Verfahren durch Zitronensäure ersetzt werden, die in den Kreislauf des Patienten ohne die mit Acetat einhergehenden Probleme der nachteiligen Auswirkung auf die Kreislaufstabilität des Patienten aufgenommen wird.

Als Filter für die Dialyse sind alle im Stand der Technik bekannten Filter einsetzbar und der für den jeweiligen Einsatz zweckmäßigste Filter kann unter Berücksichtigung der jeweiligen Patientendaten gewählt werden.

Die Erfindung wird nun in folgenden näher erläutert.

Ein Teil der citrathaltigen, calcium- und magnesiumfreien Lösung mit reduziertem Natriumhydrogencarbonatgehalt wird dem Dialysekreislauf durch eine Pumpe entzogen und gegebenenfalls nach Sterilfiltration dem Blut noch vor Erreichen des Filters zugeführt. Ein bevorzugtes Mischungsverhältnis wird dadurch erzielt, daß der Blutfluß ca. fünfmal höher liegt als der Fluß der zugeführten citrathaltigen Lösung (bei einem Blutfluß von 250 ml/min werden folglich 50 ml/min citrathaltige Lösung ins Blut gepumpt). Zur Durchführung des Verfahrens kann ein im Handel erhältliches Gerät der Firma Fresenius Medical Care (MTS 4008 Mono) mit einigen Modifikationen eingesetzt werden. Die in dem Gerät vorhandenen Pumpen werden durch eine Änderung der Steuerungssoftware so eingesetzt, daß die erfindungsgemäßen Lösungen mittels Pumpen zugeführt werden können.

Nach dem aktuellen Stand der Dialysetechnik handelt es sich definitionsgemäß um eine Hämodiafiltration mit On-line-Herstellung einer sterilen, calcium- und magnesiumfreien, citrathaltigen Dialyselösung, die als Substitutionslösung in Prädilutionstechnik eingesetzt wird. Wegen der calcium- und magnesiumfreien Dialyselösung muß zur Erzielung einer ausgeglichenen Salzbilanz über eine Pumpe ein Calcium- und Magnesiumchlorid-Gemisch unmittelbar über die zum Patienten zurückführende Anschlußnadel gegeben werden. Eine grundsätzliche Beschreibung des Verfahrens findet sich in der DE-OS 41 14 908, die hiermit unter Bezugnahme mit aufgenommen wird.

In der erfindungsgemäßen Dialyselösung liegt das Verhältnis der Citrationenkonzentration und der Natriumionenkonzentration vorzugsweise zwischen 1 : 160 und 1 : 9 (= 15 : 130).

Üblicherweise wird den Dialysezentren nicht die Dialyselösung angeliefert, sondern Konzentrate, die für die Anwen-

dung am Patienten in der Dialysemaschine mit Umkehrosmosewasser verdünnt werden. Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden 2 Konzentrate eingesetzt, wobei das eine als sogenanntes Grundkonzentrat das Kation Natrium und die beiden Anionen Hydrogencarbonat und dreiwertiges Citrat als lösliche Salze enthalten. Das Ionenkonzentrationsverhältnis zwischen Citrat und Natrium liegt hierbei wie vorstehend aufgeführt. Das zweite Konzentrat (Individualkonzentrat) enthält neben Natriumchlorid gegebenenfalls Kaliumchlorid in einer variablen Menge, sowie 1 mMol/l Zitronensäure und gegebenenfalls 2 g/l Glucosemonohydrat, um die Osmolarität anzuheben.

Das Grundkonzentrat enthält die wesentlichen Komponenten der erfindungsgemäßen Lösung und das Individualkonzentrat ermöglicht die Anpassung an unterschiedliche Einsatzbedingungen bei erhöhten/erniedrigten Kaliumwerten des jeweiligen Patienten.

Ein beispielhaft aufgeführtes Grundkonzentrat bzw. Individualkonzentrat enthält die folgenden Bestandteile:

Grundkonzentrat:

Natriumhydrogencarbonat: 28,04 g,

Tri-Natriumcitrat $\times 2 H_2O$: 23,16 g

Natriumchlorid: 74,51 g

Wasser: 956 ml.

Individualkonzentrat:

Natriumchlorid: 131,49 g

Kaliumchlorid: 22,37 g

Zitronensäure Monohydrat: 23,64 g

Glucose Monohydrat: 330,0 g

Aqua ad inj.: 708 ml

pH-Wert der Verdünnung (1 + 149): 3,35

Osmolarität der Verdünnung (1 + 149): 45,85 mOsmol/l.

Bei Einsatz einer calcium- und magnesiumfreien Dialyselösung ist eine Konzentration von 4 mMol/l Citrat im Blut im allgemeinen ausreichend, um eine effektive Gerinnungshemmung zu erzielen. Aus diesem Grund werden dem endgültigen Dialysebad, 6 mMol des Anions Citrat zugesetzt, wobei 5 mMol/l aus Trinatrium-Citrat herrühren (Grundkonzentrat) und 1 mMol/l aus Zitronensäure (Individualkonzentrat). Die Zitronensäure ersetzt die typischerweise bei der Bicarbonatdialyse hinzugefügte Essigsäure.

Das Grundkonzentrat für die Citratdialyse, das Natriumhydrogencarbonat und Trinatrium-Citrat enthält, wird für die Anwendung in der Maschine verdünnt, vorzugsweise im Verhältnis 1 : 15. Das zweite beschriebene glucose- und zitronensäurehaltige Individualkonzentrat wird für die Anwendung im Verhältnis 1 : 150 verdünnt. Diese Verdünnung geschieht in der Maschine, anschließend werden die verdünnten Konzentrate zusammengeführt und stellen die in Anspruch 1 dargestellte Dialyselösung dar.

Die Wirkungsweise des erfindungsgemäßen Verfahrens wird nun unter Bezugnahme auf die Zeichnung näher erläutert.

Die aus Grund- und Individualkonzentrat hergestellte Dialyselösung (13) wird mit einer Flußgeschwindigkeit von 500 ml/min im Gegenstrom zum Blut in den Dialysefilter gepumpt. Vor Erreichen des Dialysefilters werden aus der Dialyselösung (13) mittels einer weiteren Pumpe (9) typischerweise 40 bis 50 ml/min abgezweigt, die nach einer Sterilfiltration über einen weiteren Filter (nicht gezeigt) dem sogenannten arteriellen Blut Schlauch zugeführt werden. Der Blutfluß beträgt typischerweise 200 bis 250 ml/min, so daß bei der vorgegebenen Einstellung im Verhältnis von ca. 5 : 1 eine Citratkonzentration von 1,2 mMol/l im in die Filterein-

heit einströmenden Blut erreicht wird. Im weiteren Verlauf steigt der Citratgehalt des Blutes durch Diffusion aus der citrathaltigen Dialyselösung auf ca. 4 mMol/l an, mit der das Blut letztlich den Filter verläßt. Durch diese Konzentration und fehlendes Calcium und Magnesium im Dialysebad wird im Filter und den dahinterliegenden Schlauchabschnitten eine Blutgerinnung vollständig verhindert. Zum Ausgleich des Calcium- und Magnesiumverlustes im Dialysefilter wird eine Calcium-/Magnesiumlösung im Bypass über die liegende venöse Nadel zugegeben. Die Strömungsgeschwindigkeit für diese Lösung liegt bei etwa 100 ml/Std und wird durch die Pumpe (12) bewirkt. Durch die Calciumzugabe ins venöse Blut wird die Gerinnung unmittelbar wieder normalisiert.

Durch eine programmtechnische Steuerung kann erreicht werden, daß nur alle Pumpen gleichzeitig arbeiten können, d. h. bei laufender Blutpumpe muß sowohl fertiggemischtes Dialysat bereitgestellt als auch Substitutionslösung in den Blutschlauch gepumpt werden. Zudem ist es möglich, daß gleichzeitig Calcium-/Magnesiumchlorid-Lösung in die venöse Nadel gefördert wird. Bei Stillstand einer Pumpe müssen auch die übrigen Pumpen inaktiviert werden. Das Verhältnis von Blutfluß zu Substitutionslösungsfluß ist typischerweise auf einen vorbestimmten Wert, vorzugsweise 5 : 1, fix eingestellt, und die Flüssigkeitsbilanzierung wird durch das vorhandene Bilanzkammersystem der Maschine automatisch erreicht. Bei einer typischen Behandlungsdauer von 4 bis 5 Stunden müssen noch zusätzliche 400 bis 500 ml Ultrafiltration wegen der Calcium- und Magnesiumchloridzufuhr berücksichtigt werden.

Patentansprüche

1. Dialyselösung zur Dialysebehandlung mit künstlichen Nieren, welche im wesentlichen calcium- und magnesiumfrei ist und zwischen etwa 1–15 mMol/l Citrat sowie 130–165 mMol/l Natriumionen enthält, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Menge an Hydrogencarbonat 0–32 mMol/l beträgt.
2. Dialyselösung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Dialyselösung höchstens maximal etwa 0,2 mMol/l Calcium enthält.
3. Dialyselösung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Dialyselösung etwa 6 mMol/l Citrat enthält.
4. Dialyselösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge an Hydrogencarbonationen 20 mMol/l beträgt.
5. Konzentrat zur Herstellung einer Dialyselösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis des Citrat-Anteils zum Natriumanteil zwischen etwa 1 : 160 und 1 : 9 beträgt.
6. Verfahren zur extrakorporalen Reinigung von Blut, dadurch gekennzeichnet, daß eine Dialyselösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche dem Blut noch vor Erreichen der Dialysemembran zugesetzt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge der dem Blut zugeführten Dialyselösung 20–100 ml Dialyselösung/200 ml Blut/min beträgt.
8. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge der dem Blut zugeführten Dialyselösung 40 ml Dialyselösung/200 ml Blut/min beträgt.
9. Vorrichtung zur Dialysebehandlung mit künstlichen Nieren mit einer Dialysezelle, einer Förderpumpe für das Patientenblut und mit einer Förderpumpe für die Dialyselösung, zuführenden Leitungen für Blut und

Dialyselösung zur Dialysezelle und abführenden Leitungen für Blut und Dialyselösung von der Dialyselösung, dadurch gekennzeichnet, daß die zuführenden Leitungen für Blut und Dialyselösung zur Dialysezelle derart verbunden sind, daß die Dialyselösung dem Blut noch vor Erreichen der Dialysezelle zugeführt wird.

10. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß an der Leitung zur Blutrückführung nach der Dialysezelle eine Dosierpumpe angeordnet ist, die dem Patientenblut aus einem Vorratsbehälter Ca- und Mg-Ionen zuführt.

11. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 und 10, dadurch gekennzeichnet, daß die zuführenden oder abführenden Leitungen der Dialysezelle Förder- oder Dosierpumpen aufweisen, die so miteinander verbunden sind, daß sie nur gleichzeitig arbeiten können.

12. Vorrichtung nach einem der Ansprüche 9 bis 11, die zusätzlich einen Stillstandsalarmer enthält.

Hierzu 1 Seite(n) Zeichnungen

- Leerseite -

